

# Università degli Studi di Sassari



## Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche

Direttore Prof. E.Tolu

### Indirizzo in Neuroscienze

Resp. Prof.ssa M.S. Desole

### XXIII Ciclo

## Studio osservazionale di pazienti dementi con disturbi psicotici e loro trattamento farmacologico: l'esperienza dello studio Ad Care

**Relatrice:** Dott.ssa Maria Rita Piras

**Dottoranda:** Dott.ssa Rossella Cherchi

Anno Accademico 2009-2010

## Indice

### 1. Introduzione

#### 1.1. Situazione europea e italiana

#### 1.2. Le unità di Valutazione Alzheimer

### 2. L'esperienza Ad Care

#### 2.1. Descrizione dello studio AdCare

#### 2.2. Obiettivi dello studio

#### 2.3. Popolazione in studio

#### 2.4. Farmaci in studio

#### 2.5. Misure di esito

#### 2.6. Le “Standard Operating Procedures”

#### 2.7. Aspetti etici

#### 2.8. L'Amministratore di sostegno

#### 2.9. Il processo di valutazione della capacità di fornire un consenso informato

### 3. Discussione

### 4. Conclusioni

### 5. Bibliografia

## 6. Appendice legislativa

### 6.1 Il progetto CRONOS

### 6.2 Estratti di normative di alcuni Paesi europei sulla rappresentanza legale nella sperimentazione clinica.

### 6.3 La nuova normativa sull'Amministratore di Sostegno.

### 6.4 Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico

## INTRODUZIONE

L'invecchiamento della popolazione ha reso pressante la necessità di nuovi farmaci per le demenze.

Negli ultimi anni la ricerca ha perseguito soprattutto il trattamento della riduzione delle facoltà cognitive, tuttavia i sintomi non cognitivi, ovvero i cosiddetti sintomi comportamentali e psicologici associati alle demenze (*behavioral and psychological symptoms of dementia*, o BPSD), rappresentano un aspetto cospicuo del quadro demenziale. I sintomi psicotici, peraltro, erano stati già chiaramente descritti nel lavoro originario di Alois Alzheimer [1].

I BPSD sono osservati nella maggior parte dei pazienti con demenza di tipo Alzheimer (DAT) o altre forme di demenza in qualche periodo durante il corso della malattia [2-7]. Essi sono frequenti negli stadi intermedi, ma pochi studi epidemiologici sono stati condotti negli stadi avanzati. L'effetto sulla prognosi e sul decorso della malattia è notevole, talora superiore a quello dello stesso decadimento cognitivo, ed i costi sono elevati. Infatti queste sindromi impongono sovente l'istituzionalizzazione del paziente o, quanto meno, il coinvolgimento di personale assistenziale qualificato.

Il Rapporto Mondiale Alzheimer 2010 (Alzheimer's Disease International) [8] ha permesso di evidenziare in tutta la loro gravità i costi economici e sociali della demenza a livello mondiale. Il Rapporto è stato curato dal professor Anders Wimo del Karolinska Institutet di Stoccolma e dal professor Martin Prince dell'Istituto di Psichiatria del King's College di Londra.

Secondo il Rapporto, i costi sociali ed economici della demenza assommano a 604 miliardi di dollari, cifra che rappresenta più dell'1% del Prodotto Interno Lordo mondiale. Se la cura della demenza fosse una nazione, sarebbe la 18ma nazione al mondo per valore economico. Se fosse una azienda sarebbe tra le più grandi compagnie del mondo.

I costi per la cura e l'assistenza alle persone con demenza, che nel mondo sono 35,6 milioni e il cui numero raddoppierà nel 2030 e triplicherà nel 2050, crescono più velocemente della prevalenza stessa della malattia. Dopo i 65 anni la probabilità di sviluppare la malattia raddoppia ogni 5 anni e all'età di 85 anni la probabilità è pari al 50%. A livello mondiale i malati oggi sono 35,6 milioni ma le stime ci dicono che saranno 65,7 milioni nel 2030 e ben 115,4 milioni nel 2050.

Per quanto riguarda i costi della malattia a livello mondiale le cifre spaventano. Il Rapporto Mondiale Alzheimer 2010 ci dice che i costi sociali ed economici della malattia a livello mondiale assommano a 604 miliardi di dollari, cifra che rappresenta circa l'1% del prodotto mondiale lordo.

### **Situazione europea ed italiana**

A livello europeo e italiano i numeri sono ancor più preoccupanti. Il fatto è che l'età è il maggiore fattore di rischio e l'Europa ma, soprattutto, l'Italia sono in una fase di sviluppo demografico che vede la popolazione diventare sempre più anziana e quindi sempre più a rischio di demenza.

I malati con demenza in Europa sono 7,3 milioni di cui circa un milione in Italia e recenti stime di prevalenza indicano che in Europa questo numero aumenterà del 43% nel 2020 e del 100% nel 2040.

Sapendo che la demenza di Alzheimer rappresenta il 50-60% di tutte le forme di demenza si può pensare che il numero dei malati di Alzheimer in Italia sia 600mila e in Europa 4.400.

Venendo all'Italia per quanto riguarda i costi della cura e dell'assistenza, informazioni aggiornate ci vengono dal Rapporto sulla Non Autosufficienza

presentato nel luglio scorso dal Ministero della Sanità e da una ricerca Censis del 2007 che pur non essendo aggiornata ci dà comunque un ordine di grandezza delle cifre di cui stiamo parlando.

L'Alzheimer è una malattia neurodegenerativa che priva progressivamente il malato di tutte le sue capacità cognitive e funzionali e lo rende sempre più dipendente dagli altri e dal loro aiuto per cui intorno al malato ruota un numero elevato di persone, prevalentemente familiari, che si occupano di lui.

Secondo il Rapporto 2010 sulla non autosufficienza pubblicato dal Ministero della Salute in Italia il maggior carico assistenziale ricade sulla famiglia perché in Italia, rispetto all'Europa, sono meno diffusi i servizi di assistenza domiciliare (4,9% rispetto al 13% dell'Europa) e residenziale (3% rispetto al 6-8% dell'Europa) e il peso economico dell'assistenza ricade quasi per intero sulle famiglie.

Secondo i dati Censis 2007, si è calcolato che nel nostro Paese tra costi diretti (cioè spese sostenute per l'acquisto di beni e servizi) e costi indiretti (cioè risorse sottratte all'attività produttiva relative sia al malato sia a chi lo assiste) il costo medio annuo per paziente affetto da Alzheimer è pari a circa 60mila euro. Per parte sua Il Rapporto 2010 sulla non

autosufficienza rileva che la famiglia e l'assistente familiare in Italia sono fattori determinanti nella gran parte delle funzioni assistenziali e che le famiglie italiane sostengono una spesa di oltre 9 miliardi di euro per retribuire gli assistenti familiari dedicati ai malati con demenza.

### **LE UNITÀ DI VALUTAZIONE ALZHEIMER (UVA)**

Le UVA nascono nel 2000 nell'ambito del Progetto Cronos voluto dall'allora Ministero della Sanità per monitorare i piani di trattamento farmacologico per la Malattia di Alzheimer e concluso il 30 marzo 2003. Le UVA hanno continuato la loro attività e sono diventate un punto di riferimento per la diagnosi e la cura di questa malattia.

Compito delle UVA è effettuare o confermare la diagnosi di Alzheimer e predisporre i piani terapeutici per la prescrizione dei tre farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi (donepezil, rivastigmina, galantamina) registrati per il trattamento nelle fasi lievi e moderate. Alle UVA è stato dato anche il compito di stilare il piano terapeutico di un'altra categoria di farmaci (gli antipsicotici), utilizzati per controllare i disturbi del comportamento,



permettendone la prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Secondo il Decreto Ministeriale le Unità di Valutazione dovevano rispondere ai seguenti requisiti:

- ❖ Capacità di valutare il soggetto con disturbi cognitivo-comportamentali seguendo un percorso diagnostico strutturato;
- ❖ Capacità di mantenere un contatto e una interazione continua con il medico di famiglia in modo da garantire continuità di cura;
- ❖ Disponibilità di strutture per l'erogazione dei farmaci anticolinesterasici per il trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer;
- ❖ Impegno a rispettare il protocollo di monitoraggio dei trattamenti.

Inoltre, con circolare della Direzione per la Programmazione Socio Sanitaria n.1989/50.01.42 del 16/01/2002, in applicazione della nota del Ministero della Salute n.800/DG/2169/A4 del 19/12/2001, le UVA sono autorizzate alla stesura del Piano Terapeutico anche per clozapina, olanzapina, risperidone e quetiapina per i pazienti con malattia di Alzheimer di grado lieve-moderato con diagnosi di psicosi e schizofrenia e all'interno delle indicazioni di

registrazione del singolo farmaco. Successivi comunicati dell'AIFA del 21 luglio 2005 e del 28 dicembre 2006 autorizzano la prescrizione degli antipsicotici di seconda generazione nella demenza in un sistema di farmacovigilanza attiva. Il medico prescrittore dovrà comunque “acquisire il consenso informato dal paziente, secondo le norme vigenti, previa informazione, puntuale ed esaustiva, sui farmaci e il rischio di reazioni avverse”.

Inoltre “ la prescrizione dei farmaci antipsicotici nella demenza dovrà essere effettuata attraverso i centri specialistici autorizzati, identificati dalle regioni, con la procedura di rimborsabilità, da parte del SSN, in regime di distribuzione diretta”.

Si riporta di seguito il percorso clinico per i medici che operano nell'ambito dei Centri Specialistici, che consente la prescrizione degli antipsicotici nella demenza.

1. Valutare attentamente il disturbo da trattare.  
Nei malati di demenza, infatti, non tutti i disturbi del comportamento richiedono un
2. trattamento con antipsicotici. Tale trattamento deve essere, infatti, riservato al controllo dei disturbi comportamentali gravi che non abbiano

risposto all'intervento non farmacologico (modifiche ambientali, counseling, ecc.)

3. Iniziare la terapia con una dose bassa e raggiungere gradualmente il dosaggio clinicamente efficace.
4. Se il trattamento è inefficace, sospendere gradualmente il farmaco e prendere eventualmente in considerazione un diverso composto.
5. Se il trattamento è efficace, continuare a trattare e monitorare il soggetto per un periodo di uno 1/3 mesi e poi, una volta che il soggetto sia asintomatico, tentare di sospendere gradualmente il farmaco. Gli alti tassi di risposta al placebo in tutte le sperimentazioni effettuate (mediamente attorno al 40%) ci ricordano infatti che siamo in presenza di sintomi per loro natura fluttuanti nel tempo e che tendono a risolversi spontaneamente nel breve periodo.
6. Evitare di somministrare due o più antipsicotici contemporaneamente. Questa pratica che dovrebbe essere eccezionale è in realtà troppo diffusa: da stime nazionali a circa il 2% dei dementi nella popolazione generale e a circa il

14% di quelli istituzionalizzati vengono somministrati due o più antipsicotici contemporaneamente.

7. Evitare l'uso concomitante di antipsicotici e benzodiazepine. Una percentuale variabile tra l'1 e il 5% dei dementi nella popolazione generale e circa il 17% di quelli istituzionalizzati vengono trattati con antipsicotici e ansiolitici/ipnotici assieme. A più del 4% dei dementi in istituzione vengono somministrati contemporaneamente tre o più tra antipsicotici e ansiolitici ipnotici. Anche questa associazione andrebbe fortemente limitata, soprattutto alla luce della dichiarazione dell'EMA che riporta l'uso concomitante di benzodiazepine e olanzapina tra i fattori predisponenti associati all'aumento di mortalità.
8. Monitorare attentamente sicurezza ed efficacia dei antipsicotici e segnalare tempestivamente tutti gli effetti indesiderati.
9. Somministrare con estrema cautela gli antipsicotici a soggetti con fattori di rischio cardiovascolare dopo attenta valutazione dello stato clinico e con rivalutazione dei parametri vitali (e in particolare della pressione in clinico e

in ortostatismo) a distanza di una settimana dall'inizio della terapia.

## L'esperienza Ad Care

Il Laboratorio di Neuropsicologia Clinica e Ambulatorio per le demenze è stato coinvolto dall'Istituto Superiore di Sanità nello Studio AdCare "Malattia di Alzheimer ed antipsicotici: una sperimentazione clinica multicentrica, randomizzata a lungo termine", un progetto di ricerca promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), finalizzato al miglioramento della assistenza sanitaria. Obiettivo dello studio è aumentare le conoscenze circa la Malattia di Alzheimer per migliorare la cura delle persone che ne sono affette. Il presupposto di partenza è che il 5% della popolazione con più di 65 anni e il 20% di quella con più di 80 anni è affetta da demenza, con circa un milione di casi prevalenti in Italia, un numero destinato a salire con l'invecchiamento della popolazione [15]. Più del 50% dei pazienti con demenza soffre di disturbi psico-comportamentali (Behavioural Psychological Symptoms in Dementia BPDS) [16]. Tra questi deliri, allucinazioni, disturbi del sonno, agitazione,

comportamento motorio aberrante, aggressività fisica e verbale sono i sintomi che hanno maggiore impatto sulla qualità della vita sia dei pazienti che dei loro caregivers [17]. Il trattamento farmacologico con antipsicotici (tipici e atipici) [18-19] è spesso il trattamento di prima linea, anche se il profilo beneficio/rischio degli antipsicotici è ancora in discussione e la maggior parte di questi farmaci non ha un'indicazione per i disturbi psico-comportamentali nei pazienti con demenza approvata dalle Agenzie Regolatorie. Sono stati pubblicati pochi trial clinici randomizzati (RCT) sui farmaci antipsicotici nei pazienti con demenza [20-23] e le differenze metodologiche rendono difficile il confronto tra i diversi studi. In una revisione sistematica Cochrane che comprendeva 5 trial sull'uso dell'aloiperidolo nella demenza, gli autori affermano che "l'evidenza suggerisce che l'aloiperidolo è utile nel controllo dell'aggressività, ma poiché risulta associato a maggiori eventi avversi, non lo si dovrebbe usare come trattamento di routine per l'aggressività nei pazienti con demenza.<sup>10</sup> In un'altra revisione Cochrane [24-25] sull'efficacia degli antipsicotici atipici per il trattamento dell'aggressività e dei disturbi psicotici nella demenza di Alzheimer, sono

stati analizzati 16 trial. Nella revisione si afferma che “l'evidenza suggerisce che risperidone e olanzapina sono utili nel ridurre l'aggressività e il risperidone riduce la psicosi, ma entrambi sono associati con gravi eventi avversi cerebrovascolari e sintomi extrapiramidali”. Recentemente è stato pubblicato lo studio CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness), un grande studio indipendente [26] con gruppo placebo che confrontava l'efficacia di olanzapina, risperidone e quetiapina in 421 pazienti con demenza di Alzheimer non istituzionalizzati seguiti per 36 settimane. Tale studio è stato definito un trial pragmatico perché i dosaggi dei farmaci sono stati adattati secondo necessità, però l'incertezza dei risultati relativi ai due esiti secondari, quali il tempo mediano di interruzione del trattamento per mancanza di efficacia e il numero di pazienti con almeno un miglioramento minimo, rende difficile capire il significato clinico di questi risultati [26].

## **Il rischio associato al trattamento**

Se si considera il *profilo di rischio*, segnali relativi a un incremento del rischio di avventi avversi cerebro-

cardio-vascolari, in particolare ictus e attacchi ischemici transitori e di mortalità associata a tutti i farmaci antipsicotici, hanno portato *nel 2005 all'emanazione di un segnale di allarme da parte delle Agenzie Regolatorie* [27]. I rischi associati ai farmaci antipsicotici tipici e atipici sono controversi: una meta-analisi di 15 trial randomizzati [28-29] in cui aripiprazolo, olanzapina, quetiapina o risperidone erano confrontati con il placebo ha mostrato un incremento di rischio di morte in pazienti con demenza piccolo, ma statisticamente significativo. Lo stesso livello di rischio, anche se non statisticamente significativo, è stato riportato in un altro trial che ha messo RCT sull'aloiperidolo contro placebo [22], e altri trial in cui il rischio si evidenzia per l'uso degli antipsicotici tipici rispetto agli atipici [30-33].

### **Descrizione dello studio AdCare**

Il trial AdCare è pensato per fornire evidenze sull'efficacia e sicurezza del trattamento farmacologico di psicosi, aggressività o agitazione.

Lo studio AdCare confronta l'efficacia di risperidone, olanzapina, quetiapina, aloperidolo e placebo in 1000



pazienti con demenza di Alzheimer seguiti per 52 settimane.

Misura due esiti primari specifici:

- per l'efficacia viene considerato il tempo fino all'interruzione del trattamento per mancanza di efficacia;
- per il profilo del rischio viene valutato il tempo di interruzione del trattamento per evento avverso, intollerabilità, istituzionalizzazione o morte.

Lo studio AdCare è il più vicino possibile alla logica della pratica clinica, infatti i due endpoint relativi all'efficacia e al rischio sono basati su misure utilizzate nella pratica clinica così come il dosaggio

flessibile del trattamento. Inoltre lo studio AdCare è uno dei pochi studi clinici randomizzati condotti su sintomi quali psicosi, agitazione e aggressività della BPDS in un grande campione di pazienti con demenza di Alzheimer non istituzionalizzati, che include la valutazione in 4 aree specifiche che sono il comportamento, la capacità cognitiva e funzionale e il carico assistenziale dei caregivers.

Lo studio AdCare produrrà altri due risultati:

- la definizione di una procedura standard di consenso informato che prenda in considerazione i problemi connessi con la popolazione di dementi;
- l'attivazione di un programma di counselling che sarà offerto dai centri partecipanti ai pazienti e caregivers.

Lo studio è progettato per fornire informazioni utili per le Agenzie Regolatorie del farmaco poiché l'indicazione d'uso nei pazienti con demenza non è approvata per la maggior parte degli antipsicotici. In Italia la prescrizione di questi farmaci è regolata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e la

prescrizione e il rimborso da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è possibile solo se effettuata in centri clinici specialistici, previa compilazione di un modulo e l'acquisizione del consenso informato dei pazienti. La rilevanza dello studio per il (SSN) è sostanziale, se si considera il numero dei pazienti con demenza in corso di trattamento con antipsicotici che in Italia ammonta a circa 300.000.

## Obiettivi dello studio

AdCare è uno studio clinico multicentrico di fase IV, randomizzato, a gruppi paralleli, con gruppo placebo, in doppio cieco. L'obiettivo è valutare il profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine di tre farmaci antipsicotici atipici e di un farmaco antipsicotico tipico nel trattamento di psicosi, aggressività e agitazione in pazienti con malattia di Alzheimer non istituzionalizzati. I pazienti sono randomizzati, in condizioni di cecità, a ricevere risperidone, olanzapina, quetiapina, aloperidolo o placebo in una proporzione di 2:2:2:2:3. L'organizzazione dello studio AdCare cerca di avvicinarsi il più possibile alla pratica clinica quotidiana. Ai medici è permesso di usare dosi flessibili dei farmaci in studio sulla base del loro giudizio clinico e delle risposte dei pazienti. L'efficacia dei farmaci antipsicotici è valutata nel corso di 12 mesi e su due misure di esito: uno orientato al miglioramento funzionale/globale e un secondo indirizzato ai cambiamenti comportamentali.

## **Endpoint e valutazione della sicurezza**

Gli endpoint primari dello studio sono (Fase 1):

- tasso di risposta a 12 settimane dall'inizio del trattamento calcolato come proporzione dei responders entro la 12-ma settimana dall'inizio del trattamento sul numero di soggetti randomizzati al trattamento stesso in fase 1; densità di incidenza della risposta a 12 settimane dall'inizio del trattamento, calcolata come proporzione dei responders entro la 12-ma settimana dall'inizio del trattamento sul numero di settimane/persona cumulative nella finestra di osservazione (0-12 settimane);
- riguardo alla sicurezza sarà valutato il tasso di interruzione per eventi avversi (ADR) entro le 12 settimane dall'inizio del trattamento,
- tempo all'ADR entro le 12 settimane dall'inizio del trattamento
- tempo all'interruzione del trattamento per ADR o mancanza di efficacia entro le 12 settimane dall'inizio del trattamento.

Gli endpoint secondari dello studio sono:

- tasso di risposta a 12 settimane convenzionali dall'inizio del trattamento, cumulativamente per le fasi 1 e 2; densità di incidenza della risposta a 12 settimane convenzionali dall'inizio del trattamento, cumulativamente per le fasi 1 e 2;
- tasso di interruzione per eventi avversi (ADR) entro le 12 settimane dall'inizio del trattamento, cumulativamente per le fasi 1 e 2;
- tempo all'ADR entro le 12 settimane dall'inizio del trattamento, cumulativamente per le fasi 1 e 2;
- tempo all'interruzione del trattamento per ADR o mancanza di efficacia entro le 12 settimane dall'inizio del trattamento, cumulativamente per le fasi 1 e 2.

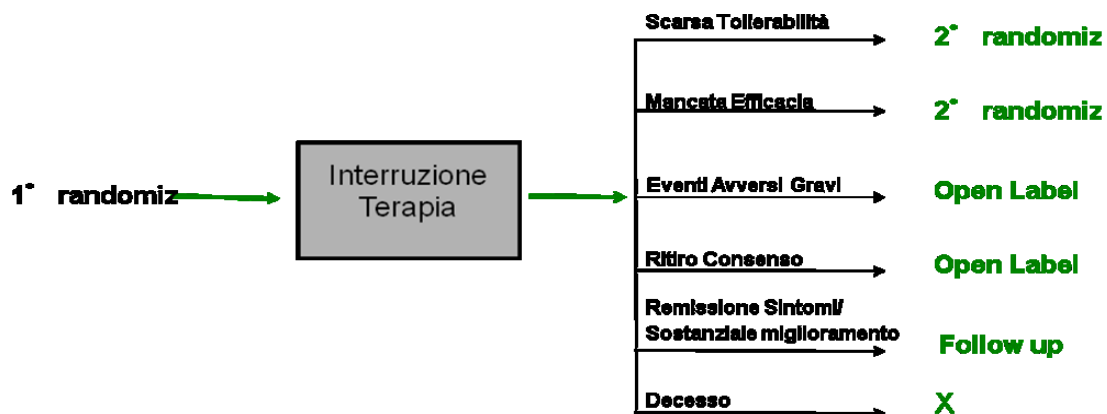
Per tutti i pazienti che interrompono il trattamento dopo la prima randomizzazione è previsto il cambiamento del trattamento sulla base di una 2<sup>a</sup> randomizzazione. Questa dovrà rispondere ai seguenti criteri:

- a) il nuovo trattamento deve essere diverso dal precedente;

b) il nuovo trattamento non può essere placebo.

Open label:

- Paziente trattato, non in cieco, con farmaco che –secondo il giudizio del medico - è nel miglior interesse del paziente.
- Il paziente continua ad effettuare gli accertamenti previsti, secondo quanto stabilito nel protocollo
- Sospensione trattamento per remissione/ sostanziale miglioramento sintomi:



- In caso di nuovo BPSD verrà assegnato lo stesso farmaco della precedente prescrizione

## Popolazione in studio

Ad Care include pazienti con una diagnosi di demenza di Alzheimer non istituzionalizzati, con un caregiver stabile, che visitano un centro clinico per psicosi e/o aggressività e/o agitazione che a giudizio del medico, necessitano di un trattamento con farmaci antipsicotici. I criteri di inclusione ed esclusione sono descritti nelle seguenti tabelle:

### Rispetta Criterio di Inclusione 1:

### Rispetta Criterio di Inclusione 4:

### In assenza dei seguenti Criteri di esclusione:

- Patologie intercorrenti curabili e/o intossicazioni farmacologiche e/o cause ambientali modificabili, potenzialmente responsabili dei BPSD
- Assenza di un caregiver affidabile, con contatti quotidiani con il paziente.
- Disturbi psicotici primari antecedenti diagnosi di demenza.
- Parkinsonismo ad esordio precoce.
- Punteggio  $\geq 3$  al sub-item 13 della sezione motoria dell'UPDRS.
- **Hachinski ischemic score**  $> 6$ .
- Punteggio  $\geq 3$  sub-item **CIRS** relativi a malattie epatiche, renali, cardiache e/o affezioni vista e udito.
- Patologie instabili.
- Ipersensibilità o controindicazione assoluta a uno dei trattamenti in studio.
- Th con anticonvulsivanti, antiparkinsoniani, cortisonici, anticoagulanti dicumarolici.

## **Farmaci in studio**

Ai medici è permesso di modulare le dosi dei farmaci risperidone, olanzapina, quetiapina e aloperidolo sulla base del loro giudizio clinico e delle risposte dei pazienti secondo due dosaggi standard di base (mg):

1. risperidone 0.5 e 1
2. olanzapina 2.5 e 5
3. quetiapina 25 e 100
4. aloperidolo 0.5 e 2





Tabella 2

| Valutazione                      | Arruolabilità | Screening | Eleggibilità |
|----------------------------------|---------------|-----------|--------------|
| Criteri di inclusione/esclusione | X             |           | X            |
| Consenso informato               | X             |           |              |
| CRF Dati demografici/ Anamnesi   |               | X         |              |
| CRF Esami ematochimici baseline  |               | X         |              |
| CRF Esame neurologico            |               | X         |              |
| CRF Esame obiettivo              |               | X         |              |
| CRF CIRS                         |               | X         |              |
| CRF Parametri vitali             |               | X         |              |
| CRF Terapie concomitanti         |               | X         |              |
| CRF ECG                          |               | X         |              |
| CRF MMSE                         |               | X         |              |
| CRF CGIC                         |               | X         |              |
| CRF ADAS-cog o SIB               |               | X         |              |
| CRF UPDRS (sezione motoria)      |               | X         |              |
| CRF AIMS                         |               | X         |              |
| CRF Barnes Scale                 |               | X         |              |
| CRF QOL-AD                       |               | X         |              |
| CRF BEHAVE-AD-FW                 |               |           | X            |
| CRF ADL e IADL                   |               |           | X            |
| CRF Zarit Burden Interview       |               |           | X            |
| CRF Caregiver Activity Survey    |               |           | X            |

## Tempistica degli eventi:



| Valutazione  | Settimane |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
|--|-----------|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
|  | 2         | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52* |
| Dati demografici, anamnesi familiare e patologica remota |           |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
| Esami ematochimici                                       | X         |   |   | X  |    |    | X  |    |    | X  |    |    |    | X   |
| Consenso informato                                       |           |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
| Criteri di inclusione/esclusione                         |           |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
| Esame obiettivo  | X         | X | X | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   |
| CIRS   |           |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
| Parametri vitali   | X         | X | X | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   |
| Farmaci concomitanti e aderenza al trattamento           | X         | X | X | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   |
| Eventi avversi-effetti collaterali                       | X         | X | X | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   |
| ECG  | X         | X |   | X  |    | X  |    |    |    | X  |    |    |    | X   |
| MMSE   |           |   |   | X  |    | X  |    |    |    | X  |    |    |    | X   |
| CGIC   | X         | X | X | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   |
| BEHAVE-AD-FW   | X         | X | X | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   |
| ADAS-cog o SIB   |           |   |   | X  |    | X  |    |    |    | X  |    |    |    | X   |
| UPDRS (sezione motoria)                                  | X         | X | X | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   |
| AIMS   | X         | X | X | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   |
| Barnes scale   | X         | X | X | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X  | X   |
| ADL; IADL  |           |   |   | X  |    | X  |    |    |    | X  |    |    |    | X   |
| QOL-AD   |           |   |   | X  |    | X  |    |    |    | X  |    |    |    | X   |
| Zarit Burden Interview                                   |           |   |   | X  |    | X  |    |    |    | X  |    |    |    | X   |
| Caregiver Activity Survey                                |           |   |   | X  |    | X  |    |    |    | X  |    |    |    | X   |

\* o interruzione precedente

## Misure di esito

La valutazione clinica di farmaci antipsicotici richiede un approccio multidimensionale i cui esiti rilevanti includono regressione dei sintomi e dello stress del paziente, miglioramento dello stato funzionale, miglioramento della qualità di vita e riduzione del carico assistenziale dei caregivers. I principali aspetti che saranno studiati all'interno di AdCare saranno relativi a:

- Sfera del Comportamento: in accordo con le raccomandazioni dell'FDA per i trial sul trattamento dei disturbi psicotici e/o comportamentali associati con la malattia di Alzheimer, gli effetti degli antipsicotici saranno valutati attraverso due misure di esito: una basata sul miglioramento funzionale /globale (misurato usando la scala Clinical Global Impression - CGIC) e una seconda mirata ai cambiamenti comportamentali (misurati con la BEHAVE-AD-FW).
- Sfera Cognitiva: le funzioni cognitive saranno misurate con il Mini Mental State Examination (MMSE) e con l'Alzheimer Disease Assessment

Scale (ADAS-cog) o con la Severe Impairment Battery per pazienti con demenza di Alzheimer più grave (cioè con MMSE < 10).

- Stato di salute funzionale: la qualità della vita sarà valutata con il Qualità of Life-AD (QOL-AD). Le attività della vita quotidiana saranno valutate usando le scale Activity of Daily Living (ADL) e la Instrumental Activities of Daily Living (IADL).
- Carico assistenziale del caregiver: l'impatto della malattia sui caregiver sarà valutata usando la Zarit Burden Interview e la Caregiver Activity Survey.

Per tutti questi aspetti saranno usati i seguenti strumenti di valutazione indicati in tabella 6:

**Tabella 6 Strumenti di valutazione**

| <b>Aspetti del problema</b>  | <b>Strumento di valutazione</b>               |
|--|---|
|  |   |
| <b><i>Pazienti</i></b>   |   |
|  |   |
| <i>Al baseline e al follow-up:</i>                                 |   |
|  |   |
| Stato di salute complessivo  | <b>CGIC</b>                                   |
| Comportamento  | <b>BEHAVE-AD-FW</b>                           |
| Attività della vita quotidiana                                     | <b>ADL, IADL</b>                              |
| Funzioni cognitive   | <b>ADAS-cog, SIB, MMSE</b>                    |
| Sintomi extrapiramidali  | <b>AIMS, UPDRS (sezione motoria), BARNES</b>  |
| Qualità della vita   | <b>QOL-AD</b>                                 |
|  |   |
| <i>Solo per valutare i criteri di inclusione:</i>                  |   |
|  |   |
| Fluttuazioni della vigilanza e dello stato confusionale            | <b>CLINICIAN ASSESSMENT OF FLUCTUATION</b>    |
| Demenza multi-infartuale   | <b>HACHINSKI</b>                              |
| Co-morbidità   | <b>CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE (CIRS)</b> |
|  |   |
| <b><i>Caregivers</i></b>   |   |
|  |   |
| Impatto della malattia sui caregivers                              | <b>ZARIT BURDEN INTERVIEW</b>                 |
| Tempo speso dai caregiver per i pazienti con malattia di Alzheimer | <b>CAREGIVER ACTIVITY SURVEY</b>              |

## Le “Standard Operating Procedures (SOP)”

Le procedure sono state sviluppate con riferimento alle politiche di studi multicentrici analoghi, sponsorizzati dall'NIH, ed in modo da essere coerenti con gli standard descritti negli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals of the International Committee of Medical Journal Editors*.

- Le procedure guidano tutte le analisi, presentazioni e pubblicazioni riguardanti i dati raccolti nell'ambito del trial Ad Care e si applicano anche a studi ancillari che utilizzino il database di Ad Care. Assicurare la qualità delle analisi dei dati e delle comunicazioni scientifiche provenienti dallo studio Ad Care.
- Assicurare che i risultati provenienti dallo studio Ad Care vengano riportati alla comunità scientifica in modo accurato, coerente e puntuale in modo da contribuire anche al miglioramento dell'assistenza sanitaria e dei trattamenti.

- Fornire l'opportunità ai ricercatori di Ad Care di partecipare all'analisi e alla sintesi dei dati provenienti dallo studio Ad Care.
- Istituire e mantenere un archivio completo delle pubblicazioni e presentazioni correlate allo studio AdCare.

## SOP

**SOP 01: Consenso Informato**

**SOP 02: Valutazione Capacità**

**SOP 03: Inclusione Pazienti**

**SOP 04: Pubblicazione Risultati**

**SOP 05: Follow-up Pazienti**

**SOP 06: Analisi Statistica**

**SOP 07: Scale Valutazione**

**SOP 08: Monitoraggio Clinico del Centro**

**SOP 09: Procedure di Counselling**

**SOP 10: Eventi Avversi**

**SOP 11: Gestione Farmaci**

**SOP 12: Struttura Organizzativa AdCare**

**SOP 13: Utilizzo del Sistema Informativo**

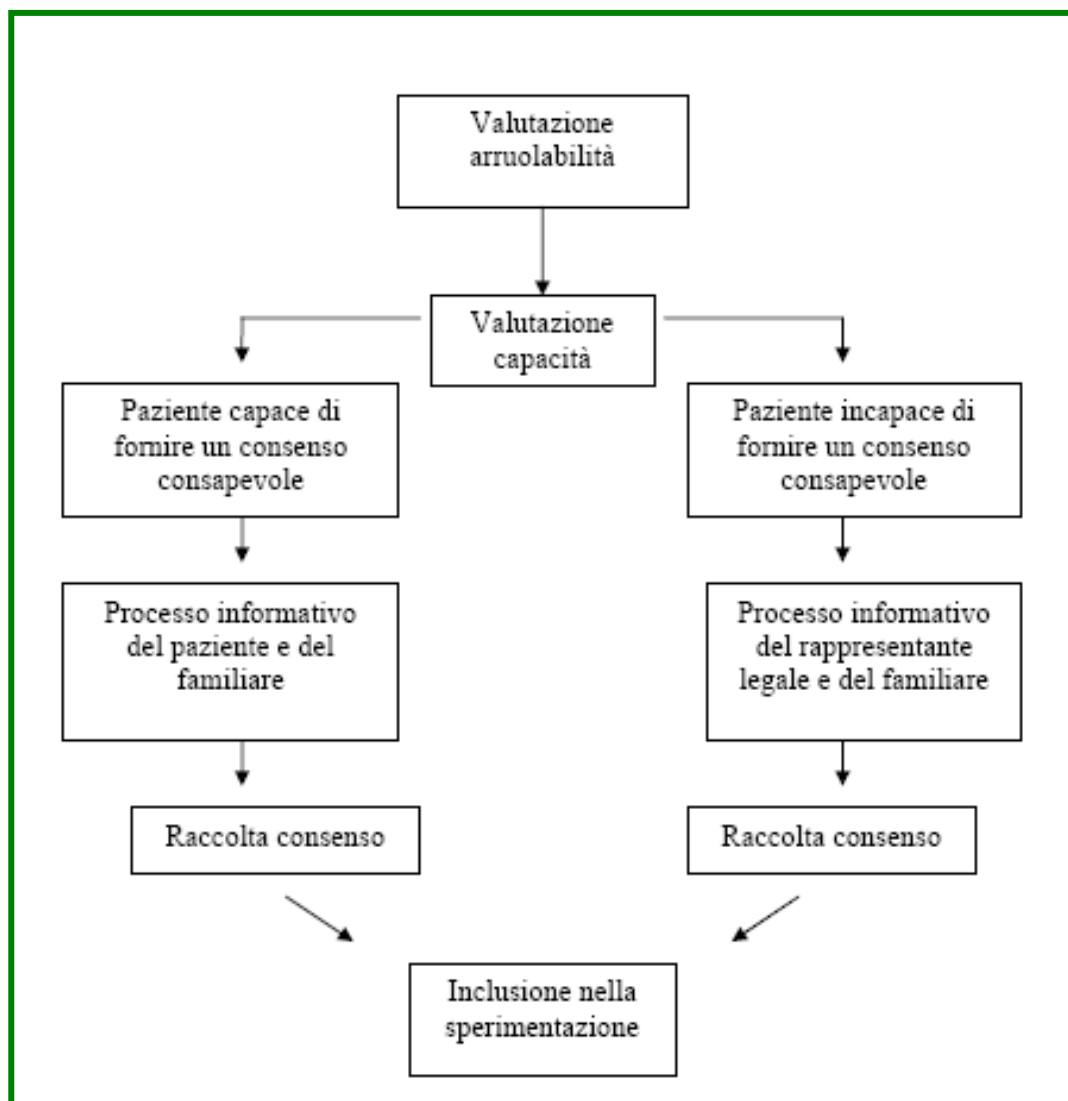
**SOP 14: CRF**

**SOP 15: Investigator's Brochure**

## Aspetti etici

Uno degli aspetti più importanti e difficili nella ricerca che coinvolge pazienti con demenza riguarda l'alterato stato mentale e la scarsa capacità di giudizio, che sono parte dell'evoluzione della malattia e che possono interferire con la capacità di prendere decisioni. Sono stati proposti in letteratura vari approcci per tale valutazione. Per esempio, una linea guida approvata dall'Associazione degli psichiatri americani [34] e dal Consiglio delle ricerche indica quattro "capacità" per determinare se i soggetti siano in grado di prendere decisioni (capacità di manifestare una scelta; capacità di comprendere le informazioni relative al consenso; capacità di dare un giusto peso alla situazione ed alle sue possibili conseguenze; capacità di utilizzare razionalmente le informazioni). La valutazione della capacità di ciascun soggetto di fornire un consenso valido dal punto di vista etico e legale verrà valutata con la seguente flow chart [35]:





Nessuna persona potrà essere arruolata nello studio senza il suo consenso informato. Il permesso della persona che non ha tale capacità sarà cercato dal suo rappresentante legalmente autorizzato. Il gruppo placebo può essere considerato eticamente

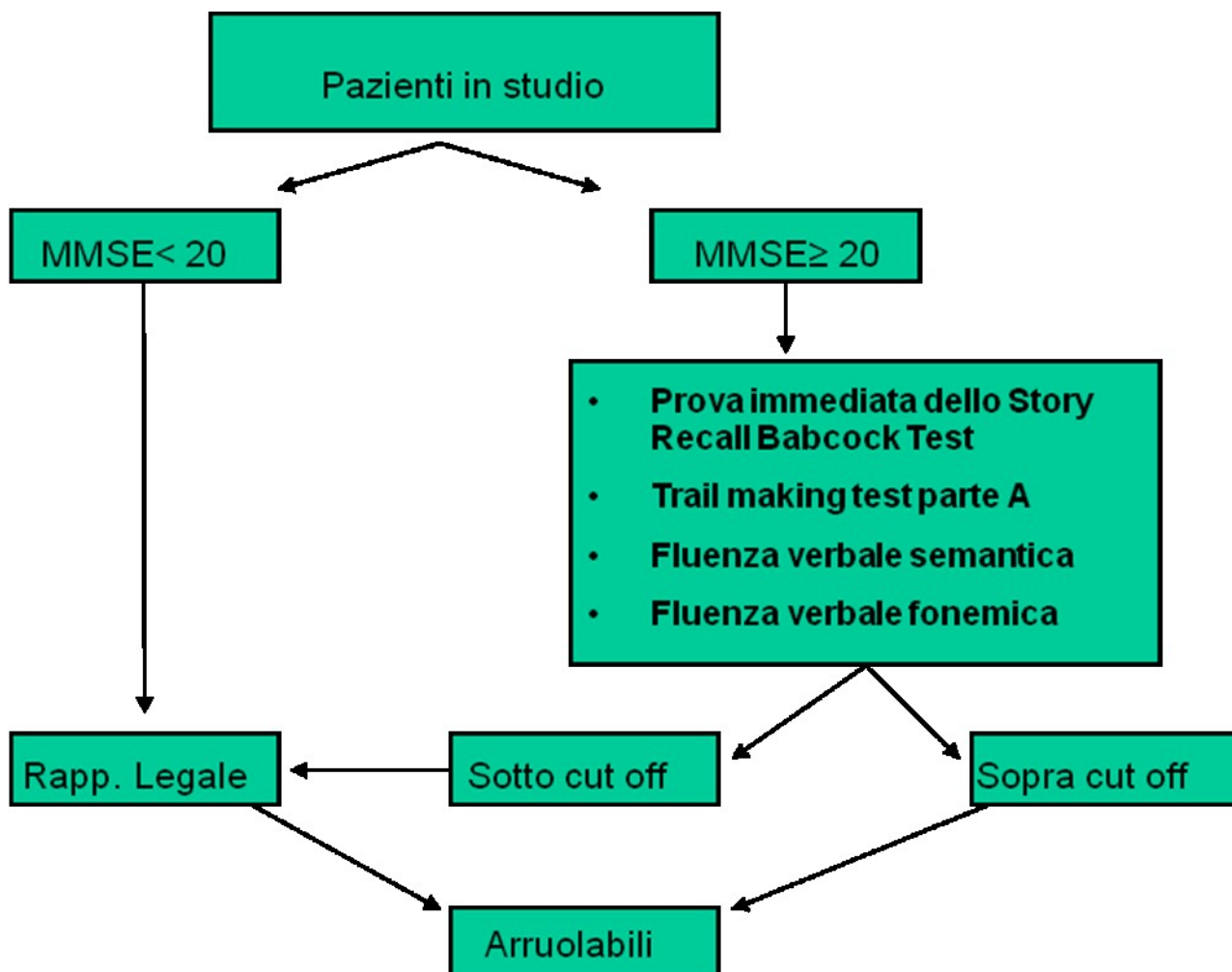
accettabile in questo trial considerato che il 40% dei pazienti risponde al placebo, e nel caso di persistenza dei sintomi, dopo la prima randomizzazione il paziente sarà randomizzato una seconda volta a un trattamento attivo. Il trial clinico sarà sottoposto all'approvazione del Comitato Etico dell'ISS e ai comitati etici dei centri clinici partecipanti.

### **L'Amministratore di sostegno**

In Ad Care è stato particolarmente approfondito il ruolo dell'Amministratore di Sostegno che presenta una serie di vantaggi in termini di semplicità e versatilità. A differenza del processo per interdizione, quello per la nomina di amministratore di sostegno non ha natura contenziosa perché realizza lo scopo fondamentale di “tutelare, con la minor limitazione possibile della capacità di agire, le persone prive in tutto o in parte di autonomia nell'esercizio delle funzioni di vita quotidiana mediante interventi di sostegno temporaneo o permanente”.

## **Il processo di valutazione della capacità di fornire un consenso informato**

Viene valutata attraverso una batteria di test neuropsicologici, secondo la seguente flow-chart:



- Mini Mental State Examination (MMSE): è uno strumento di screening sviluppato per fornire una valutazione globale delle abilità cognitive. Gli item che lo compongono permettono di valutare l'orientamento temporale e spaziale, la memoria immediata e differita, l'attenzione, il calcolo, il linguaggio (produzione verbale e scritta; comprensione verbale e scritta) e la prassia del paziente.
- Babcock Story Recall Test (BSRT) (prova di recupero immediato): è uno strumento sviluppato per fornire una valutazione della memoria episodica. La prova consiste nell'ascolto e nella ripetizione immediata da parte del paziente di un breve racconto che verrà letto dall'operatore.
- Trail Making Test (TMT) parte A: valuta il modo di procedere in compiti di ricerca visiva e spaziale, indagando le capacità attentive del soggetto. Il TMT A in particolare permette di valutare le capacità di elaborazione visiva, di riconoscimento di numeri, di conoscenza e riproduzione di sequenze numeriche e la velocità motoria.
- Fluenza verbale per categoria: uno strumento

sviluppato per fornire una valutazione della capacità di accesso al lessico semantico interno. La prova consiste nella produzione da parte del paziente di tutte le parole che appartengono alle quattro categorie bersaglio nell'arco di un tempo predefinito.

- Fluenza verbale per lettera: uno strumento sviluppato per fornire una valutazione della capacità di accesso al lessico interno in chiave fonemica e rappresenta una misurazione della capacità di generare una strategia di ricerca appropriata. La prova consiste nella produzione da parte del paziente di tutte le parole che appartengono alle tre lettere bersaglio nell'arco di un tempo predefinito.

## Discussione

Nell'aprile 2010 il progetto Ad Care è stato ufficialmente interrotto in quanto il numero dei pazienti reclutati era appena al di sotto del 20% rispetto ai valori attesi (1000 pz) e si è quindi ritenuto eticamente non corretto proseguire lo studio. Poiché l'impegno profuso nel corso di questi tre anni 2007-2010 nell'ambito della nostra Unità Valutativa è stato notevole per la realizzazione di tale studio e altrettanto è stato il dispiacere di vedere arenarsi un lavoro al quale abbiamo collaborato sin dalla prima riunione operativa, ho voluto andare a verificare quello che sarebbe stato l'apporto numerico della nostra Unità Valutativa nel corso di un anno. Le Unità Valutative Alzheimer rappresentano sempre più un punto di riferimento per i soggetti affetti da decadimento cognitivo associato o meno a disturbi del comportamento, sia per il progressivo affinamento delle capacità diagnostiche che per l'importanza di un adeguato trattamento farmacologico, e ciò nonostante le scarse risorse di mezzi e di personale. E' inoltre sempre più frequente l'invio di pazienti con deficit cognitivi, già trattati con farmaci antipsicotici da parte di specialisti, al fine di un corretto

inquadramento diagnostico. In un periodo di 12 mesi ho potuto valutare che sono afferiti per la prima volta alla nostra UVA 68 pazienti affetti da deficit cognitivi e /o comportamentali e sulla base di una scheda di registrazione dati (SRD) da noi elaborata, ho potuto avere informazioni immediate su quanti fossero già in trattamento farmacologico e con quali farmaci; l'osservazione di tali dati ha permesso e permetterà di monitorizzare in maniera sistematica i pazienti, valutare la comorbilità in relazione all'assunzione dei farmaci e valutare la tollerabilità e l'efficacia farmacologica.

**Risultati:** i dati dei pazienti rilevati con la SRD ha permesso di rilevare subito che i 5 soggetti affetti da Demenza Fronto-Temporale (FTD) e 1 da malattia a Corpi di Lewy assumevano già antipsicotici tipici e atipici, pur non avendo una diagnosi formale; dei 29 pazienti affetti da malattia di Alzheimer (AD) nessuno assumeva gli inibitori dell'acetilcolinesterasi, solo tre assumevano antipsicotici e due benzodiazepine; degli affetti da demenza vascolare (VaD) 4 su 9 venivano trattati con antipsicotici; dei 23 con Mild Cognitive Impairment (MCI) 5 assumevano benzodiazepine e due antipsicotici. Inoltre si può osservare che, tranne

per i pazienti VaD, i disturbi comportamentali compaiono precocemente quanto più il paziente è giovane.

## Conclusioni

L'esperienza dello studio Ad Care ha permesso di fare le seguenti osservazioni:

- I lavori sperimentali con soggetti affetti da demenza, e quindi con soggetti che presentano una compromissione delle facoltà decisionali, possono essere eticamente condotti solo se si rispetta la normativa vigente [D.Lvo 211/2003, art.5] secondo la quale “la partecipazione ad una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o non hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l'incapacità è possibile solo a condizione che sia stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale”; i tempi per la nomina dell'Amministratore di Sostegno, nonostante i dichiarati “entro 60 giorni dalla domanda”, non vengono rispettati, in realtà sono necessari circa 7 mesi; inoltre spesso c'è



una forte resistenza da parte dei familiari nell'intraprendere questa strada che ritengono avvilente per il loro congiunto, anche perché questi è nelle fasi iniziali di malattia e quindi presenta ancora consapevolezza di se e di malattia;

- una possibile soluzione a tali lungaggini burocratiche potrebbe essere quella di una futura modifica alla modalità di raccolta del consenso informato, analogamente a quanto accade in altri paesi europei [vedi appendice legislativa], in cui si richiede al parente più prossimo al soggetto di firmare il consenso informato, intendendo come “più prossimo” anche la persona che ha maggiormente in cura il malato, che sono poi le stesse modalità adottate dal Giudice Tutelare.
- Un altro punto è che tali studi privilegiano le fasi iniziali di malattia, infatti vengono selezionati pazienti diagnosticati di recente che non abbiano mai assunto terapia con antipsicotici: ma come l'esperienza clinica mostra così come i numerosi trial condotti, il disturbo comportamentale non compare nelle fasi iniziali di malattia ma compare nelle fasi

intermedie o avanzate. Inoltre, essendo la malattia di Alzheimer una patologia degenerativa progressiva la cui durata è di circa 10-15 anni, appare chiaro che uno studio di questo genere difficilmente potrebbe reclutare un numero di pazienti elevato sulla base di un solo anno di osservazione, così come ho potuto verificare nella Unità Valutativa della Clinica Neurologica su un'osservazione di pazienti valutati in un anno.

Uno studio di rilevamento dati esteso in maniera sistematica a tutti i pazienti afferenti alle Unità di Valutazione Alzheimer potrebbe essere uno strumento di rapido uso che permetterebbe di fare una corretta stima dei trattamenti clinici e di valutare la tollerabilità e l'efficacia e gli eventuali eventi avversi, osservando i singoli soggetti nella progressione di malattia o, nel caso degli MCI, nella eventuale evoluzione in malattia. Potrebbe essere così ridiscusso il ruolo delle UVA nel territorio nazionale perché potrebbero garantire un'osservazione costante del mondo reale per quanto riguarda la stima dell'incidenza e della prevalenza di malattia, al fine di una più corretta programmazione della spesa

sanitaria e della pianificazione delle risorse nelle diverse regioni, a seconda dell'esigenza di ciascuna realtà.

## Appendice legislativa

1. Il progetto CRONOS
2. Estratti di normative di alcuni Paesi europei sulla rappresentanza legale nella sperimentazione clinica.
3. La nuova normativa sull'Amministratore di Sostegno.
4. Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico
5. Comunicato del 28/12/2006 AIFA: Il trattamento farmacologico dei disturbi psicotici nei pazienti affetti da demenza-aggiornamento.

**PROGETTO CRONOS - PROTOCOLLO DI MONITORAGGIO DEI PIANI DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER.**

Supplemento ordinario alla G. U. n° 204 del 1° settembre 2000 - Serie Generale

**Premessa**

Le premesse di natura generale e il contesto di riferimento sono quelli descritti nel documento della Commissione Unica del Farmaco del 27-28.4.1999 sulle questioni relative alla disponibilità di farmaci per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer. Pur sottolineando il ruolo terapeutico modesto e transitorio di questi farmaci, il documento considerava che *"le aspettative dei familiari dei malati di demenza di Alzheimer e l'alto costo che le famiglie sono costrette a sostenere ... suggerisce ... di ricercare forme di erogazione del farmaco da parte del SSN che concilino le esigenze dell'assistenza e della solidarietà con quelle dell'uso oculato delle risorse pubbliche. Una forma di questo tipo potrebbe basarsi sull'utilizzazione di questi farmaci soltanto in centri specializzati delle Aziende sanitarie individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano secondo un protocollo di selezione dei pazienti e di rivalutazione periodica della risposta terapeutica"*.

Alcune considerazioni aggiuntive sono:

- il livello potenziale di efficacia dei farmaci anticolinesterasici riportato dai trial è esiguo e valutato sulla base di metriche complesse da applicare e da interpretare; ciò comporta seri ostacoli alla conduzione di studi osservazionali che si pongano come obiettivo la valutazione dell'efficacia nelle condizioni reali di uso dei farmaci.
- Sulla base di quanto riportato nei trial, il profilo di rischio di questi farmaci non appare essere irrilevante; una migliore definizione qualitativa e quantitativa degli eventi avversi potenzialmente correlati alla terapia può essere un obiettivo ragionevole da perseguire in una attività osservazionale post-marketing.

Il potenziale bacino di utenza è verosimilmente molto vasto (non meno di 50.000 persone); una eventuale concedibilità dei farmaci a carico del SSN implicherebbe l'esigenza di un ampliamento del numero di centri regionali di riferimento aumentando, tuttavia, la variabilità diagnostica.

## **Il protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento**

### *Identificazione delle unità di valutazione*

Le Regioni e Province Autonome dovranno fornire l'elenco delle strutture idonee alla diagnosi e al trattamento della demenza di Alzheimer (DA) in modo da garantire la massima accessibilità a tutti i pazienti interessati.

Tutte le strutture identificate verranno qualificate come unità di valutazione per il monitoraggio dei piani di trattamento per la malattia di Alzheimer.

Le unità di valutazione dovranno essere identificate nella forma di unità funzionali basate sul coordinamento delle competenze neurologiche, psichiatriche, internistiche e geriatriche presenti nell'ambito dei dipartimenti ospedalieri e dei servizi specialistici aziendali, della medicina generale e dei servizi di assistenza domiciliare.

Potrebbe essere indicato nel distretto il livello assistenziale appropriato per il necessario coordinamento operativo tra competenze e servizi rilevanti rispetto ai diversi aspetti dell'assistenza al paziente con Alzheimer ed ai suoi familiari. Tutte le unità valutative dovranno, comunque, rispondere ai seguenti requisiti:

- capacità di valutare il soggetto con disturbi cognitivo-comportamentali seguendo un percorso diagnostico strutturato.
- capacità di mantenere un contatto e una interazione continua con il medico di famiglia in modo che sia garantita la continuità delle cure dell'ammalato.
- disponibilità di strutture per la erogazione dei farmaci anticolinesterasici per il trattamento sintomatico della DA.
- impegno a rispettare il presente protocollo di monitoraggio dei trattamenti.

### *Il percorso per l'ammissione al trattamento*

Gli inibitori delle colinesterasi saranno prescritti unicamente ai pazienti con probabile DA di gravità lieve-moderata, con punteggio MMSE (corretto per età e scolarità) di 14-26 alla prima visita presso l'unità valutativa, e con disturbi presenti da più di 6 mesi.

Alle unità valutative sarà pertanto affidato il compito di effettuare la

diagnosi o, eventualmente, di confermare una diagnosi precedente e di stabilire il grado di severità secondo il MMSE (corretto per età e scolarità) (Tab.1, 1 bis). I pazienti con diagnosi confermata di probabile DA lieve-moderata verranno, inoltre, valutati sul piano funzionale utilizzando specifiche scale quali le ADL e le IADL (Tab.2, 3).

I pazienti interessati saranno inviati alle unità valutative dai medici di medicina generale sulla base di un sospetto diagnostico o sulla base di documentazione clinica, già disponibile, che faccia ritenere il paziente eleggibile per il trattamento.

Il medico di medicina generale, avendo contatti regolari con le persone anziane e con le loro famiglie, è, infatti, in una situazione favorevole per riconoscere i segni precoci di malattia e per aiutare i familiari nella gestione assistenziale del paziente.

I principali criteri diagnostici per definire una probabile DA sono i seguenti:

a) *Criteri che devono essere presenti contemporaneamente:*

- Demenza stabilita con esami e documentata da test oggettivi (ad es. MMSE).
- Disturbi della memoria e di almeno un'altra funzione cognitiva (ad es. linguaggio o percezione).
- Progressivo deterioramento della memoria e di almeno un'altra funzione cognitiva.
  - Nessun disturbo della coscienza.
  - Comparsa tra i 40 e 90 anni.
- Assenza di altre patologie del SNC o malattie sistemiche che possano causare demenza.

b) *Criteri a supporto della diagnosi:*

- Compromissione delle abilità motorie.
- Riduzione della indipendenza nello svolgimento delle attività quotidiane.
- Storia familiare di disturbi simili.
- Quadro di neuroimaging (ad es. atrofia cerebrale).

Per una descrizione del percorso diagnostico di riferimento si rimanda al documento allegato (All. 1).

### *Programma terapeutico e valutazione della risposta*

Nei casi eleggibili al trattamento con inibitori delle colinesterasi, si potrà iniziare, a scelta, con uno dei due farmaci attualmente autorizzati in Italia.

Il donepezil andrà iniziato a dosi di 5 mg/die ed eventualmente aumentato fino a 10 mg/die. La rivastigmina sarà iniziata a dosi di 1.5 mg x 2/die; le dosi saranno progressivamente aumentate di 1.5 mg ad intervalli di almeno 15-30 giorni fino ad un massimo di 6 mg x 2/die. Tale procedura permette di ottimizzare la dose individuale.

Nelle sperimentazioni cliniche, gli inibitori delle colinesterasi hanno mostrato una frequenza di risposte positive, mediamente e al netto dell'effetto placebo, del 30-40%. Questo dato indica che una percentuale non trascurabile di pazienti non risponde al trattamento con questi farmaci. Dal punto di vista clinico si pone pertanto il problema di come e quando valutare se il paziente ha risposto al trattamento.

In questo protocollo si propone una valutazione in fasi successive (Tab. 4):

- Precoce, a 1 mese, per la valutazione degli effetti collaterali e per l'aggiustamento del piano terapeutico.
- Più avanzata, a 3 mesi, per una prima valutazione della risposta e per il monitoraggio della tollerabilità.
- Ripetuta ogni 6 mesi per successive valutazioni della risposta e della tollerabilità.

Al di fuori delle visite previste presso le unità valutative, i pazienti saranno comunque seguiti regolarmente dai medici di medicina generale. I medici di medicina generale avranno il compito di sorvegliare, nell'ambito della normale gestione del paziente con DA, la comparsa di effetti collaterali o reazioni avverse e di valutare l'andamento clinico del soggetto in collegamento con le unità valutative che verificano i risultati della terapia.

#### *Criteri di cessazione del trattamento*

Il trattamento deve, essere interrotto nel caso di scarsa tollerabilità o scarsa compliance e in tutti i casi in cui, secondo il giudizio dell'unità valutativa, il beneficio clinico sia insufficiente per giustificare una continuazione della terapia. Il trattamento deve essere, comunque, interrotto quando il punteggio all'MMSE abbia raggiunto un valore uguale o inferiore a 10.

#### *Il piano di monitoraggio dei trattamenti*

L'insieme delle informazioni necessarie per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico della DA, è raccolto tramite due tipologie di



schede da compilare a cura delle unità valutative: una *scheda di inizio trattamento* (All.2) che viene compilata al momento della impostazione del piano terapeutico; una *scheda per le visite successive* (All.3) che viene compilata ogni volta che il paziente viene visitato presso l'unità.

L'erogazione del farmaco dovrà seguire il seguente schema:

*1<sup>a</sup> fase: i farmaci sono erogati presso le unità valutative*

- Visita per l'ammissione dei pazienti al trattamento.
  - Ad 1 mese dalla prima visita.
  - Dopo 3 mesi dalla prima visita.

*2<sup>a</sup> fase: i farmaci sono erogati tramite la prescrizione del medico di medicina generale*

- Sulla base del piano terapeutico definito dalle unità valutative, i pazienti vengono seguiti regolarmente dai medici di medicina generale.

#### *Sorveglianza epidemiologica*

Secondo il citato documento della CUF, il programma complessivo richiede una sorveglianza epidemiologica dell'uso dei farmaci anticolinesterasici. A tal fine le unità valutative invieranno regolarmente copia delle schede di rilevazione dei dati (monitoraggio e visite successive) alle ASL di residenza dei pazienti. Le ASL provvederanno ad inviare quadrimestralmente, al Dipartimento per la Valutazione dei medicinali e la Farmacovigilanza del Ministero della Sanità, un prospetto riepilogativo del numero di pazienti ammessi al trattamento e del numero di pazienti che interrompono il trattamento (All.4). L'Istituto Superiore di Sanità acquisirà le schede di rilevazione dei dati da un campione rappresentativo delle ASL centralizzando tutte le informazioni in un unico data base; provvederà, quindi, alla analisi di tali informazioni allo scopo di produrre un rapporto complessivo sulla popolazione ammessa al trattamento, sull'uso dei farmaci anticolinesterasici e sui motivi di cessazione del trattamento quali ad esempio il mancato beneficio, la comparsa di effetti indesiderati, una mancata compliance, ecc. Si prevede che tale rapporto potrà essere reso disponibile entro due anni dall'inizio del monitoraggio.

---

DECRETO MINISTERIALE 20.07.00 G.U. 13.09.00 N. 214

MINISTERO DELLA SANITA'  
COMMISSIONE UNICA DEL FARMACO

Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento  
farmacologico per la malattia di Alzheimer.

IL MINISTRO DELLA SANITA'

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266,  
recante il riordinamento del Ministero della sanità ai  
sensi dell'art. 1, comma 1, lettera h), della legge 23  
ottobre 1992, n. 421, ed in particolare l'art. 7;

Visto il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178 e  
successive modificazioni ed integrazioni, concernente il  
" Recepimento delle direttive della Comunità economica  
europea in materia di specialità medicinali " e, in  
particolare, l'articolo 16;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 539,  
relativo all'attuazione della direttiva 92/26/CEE  
riguardante la classificazione ai fini della fornitura dei  
medicinali per uso umano;

Considerato che il Ministero della sanità nell'ambito  
del " Progetto di ricerca per il potenziamento e la  
riqualificazione dell'assistenza ai pazienti affetti da  
Alzheimer " ha predisposto un " Protocollo di monitoraggio  
dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di  
Alzheimer " coordinato dal Dipartimento per la valutazione  
dei medicinali e la farmacovigilanza da attuarsi d'intesa  
con l'Istituto superiore di sanità, le regioni e le  
province autonome;

Rilevata l'opportunità di procedere alla riclassificazione ai fini della rimborsabilità da parte del S.S.N. delle specialità medicinali a base di Donepezil Cloridrato e di Rivastigmina e più precisamente " classe a) su diagnosi e piano terapeutico da effettuarsi dalle Unità di valutazione Alzheimer (UVA) ", con regime di fornitura " medicinale soggetto a prescrizione medica specialistica (art. 8 decreto legislativo n. 539/1992) ";

Vista la contrattazione del prezzo per le specialità sopra menzionate effettuata ai sensi dell'art. 1, comma 41, della legge n. 662/1996;

Considerato che la contrattazione espletata prevede fra l'altro la fornitura a titolo gratuito al S.S.N. di n. 4 confezioni delle specialità, per ogni paziente ammesso al protocollo, per i primi 4 mesi di trattamento;

Visto l'art. 36, comma 10, della legge 27 dicembre 1997, n. 449;

Vista la delibera CIPE 30 gennaio 1997;

Visto altresì l'art. 29, comma 9, della legge 23 dicembre 1999, n. 488;

Preso atto della disponibilità dichiarata dalle associazioni delle farmacie pubbliche e private a rinunciare a qualsiasi compenso per la cessione delle confezioni delle specialità medicinali Aricept, Memac, Exelon e Prometax di cui al presente decreto ai pazienti ammessi al " Protocollo di monitoraggio " a partire dal 50 mese dalla data di entrata in vigore del presente decreto e per complessivi 4 mesi;

Acquisite le valutazioni dei rappresentanti delle

Regioni, di Federfarma, della Federazione degli ordini dei farmacisti italiani, dell'Assofarm, dell'Associazione distributori farmaceutici e dell'Anadisme;

Vista la deliberazione assunta dalla Commissione unica del farmaco in data 6-7 giugno 2000;

Decreta:

Art. 1.

Protocollo di monitoraggio

1. L'impiego a carico del S.S.N. delle specialita' medicinali a base di Donepezil Cloridrato e di Rivastigmina per la malattia di Alzheimer e' ammesso secondo il " Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico " riportato nell'allegato 1 che fa parte integrante del presente decreto.

2. Le regioni e le province autonome identificano le Unita' di valutazione per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer (UVA) secondo le indicazioni contenute nell'allegato 1.

Art. 2.

Ammissione al trattamento

1. I medici di medicina generale, sulla base di un sospetto diagnostico o sulla base di documentazione clinica gia' esistente, individuano i pazienti ammissibili al trattamento e li indirizzano alle UVA. I principali criteri per definire una possibile malattia di Alzheimer sono contenuti nell'allegato 1.

2. Le UVA ammettono al trattamento unicamente i pazienti con probabile malattia di Alzheimer di gravita' lieve-moderata, con punteggio MMSE (Mini Mental State Evaluation) corretto per eta' e scolarita' di 14-26

alla prima visita presso l'UVA, con disturbi presenti da più di 6 mesi (Allegato 1).

3. Le UVA effettuano o confermano la diagnosi, ne stabiliscono il grado di severità secondo il MMSE (Tab. 1, Allegato 1) e utilizzano le scale ADL e IADL (Tab. 2 e 3 Allegato 1) per la valutazione della autonomia funzionale dei pazienti.

#### Art. 3.

##### Programma terapeutico

##### Valutazione delle risposte

1. Le UVA attuano il programma terapeutico come specificato nell'allegato 1 ed effettuano la valutazione della risposta ad esso utilizzando la Tab. 4 dell'allegato 1.

2. Le UVA, inoltre, valutano l'opportunità dell'interruzione del trattamento sulla base dei criteri di cessazione definiti nell'allegato 1.

3. I medici di medicina generale sorvegliano la comparsa di effetti collaterali o reazioni avverse e valutano l'andamento clinico del paziente.

#### Art. 4.

##### Monitoraggio dei piani di trattamento

1. Il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico è effettuato tramite la compilazione a cura delle UVA di:

- una scheda di inizio trattamento da compilare al momento dell'impostazione del piano terapeutico (Allegato 2);

- una scheda per le visite successive da compilare ogni

volta che il paziente viene visitato presso l'UVA (Allegato 3).

2. Le UVA trasmettono regolarmente copia delle schede predette alle Aziende sanitarie locali (ASL) di residenza dei pazienti.

3. Le ASL trasmettono con cadenza quadrimestrale al Ministero della sanità - Dipartimento valutazione dei medicinali e farmacovigilanza, viale della Civiltà Romana n. 7 - 00144 Roma (fax 06 59943456) - e-mail: farmaci.sanita.it il prospetto riepilogativo dei pazienti in trattamento e di quelli che lo hanno interrotto (Allegato 4).

4. L'Istituto superiore di sanità acquisisce da un campione rappresentativo di ASL le schede di rilevazione dei dati correttamente compilati, costituisce un archivio informatizzato, procede alle analisi delle informazioni raccolte e redige, entro due anni dall'inizio del " Protocollo di monitoraggio ", un rapporto complessivo su:

- popolazione ammessa al trattamento;
- uso dei farmaci anticolinesterasici;
- dati clinici;
- motivi di cessazione del trattamento;
- reazioni avverse;
- mancata compliance;
- altro.

...omissis...

Art. 7.

Fornitura gratuita

Le ditte titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio delle specialità medicinali Aricept, Memac,

Exelon e Prometax forniscono alle Aziende sanitarie di riferimento per le UVA, individuate dalle regioni e province autonome, a titolo gratuito n. 4 confezioni per ogni paziente ammesso al "Protocollo di monitoraggio", a decorrere dalla data di entrata in vigore del presente decreto.

#### Art. 8.

##### Distribuzione dei medicinali

1. I distributori intermedi e le farmacie pubbliche e private rinunciano a qualsiasi compenso per la cessione ai pazienti ammessi dalle UVA al Protocollo di monitoraggio delle specialità medicinali: Aricept, Memac, Exelon e Prometax a partire dal 5o mese dalla data di entrata in vigore del presente decreto e per 4 mesi complessivi.

##### 2. Le ditte titolari dell'autorizzazione

all'immissione in commercio contraddistinguono in modo opportuno le confezioni delle specialità medicinali che saranno cedute ai sensi del comma 1 del presente articolo e del precedente articolo 7.

#### Art. 9.

##### Efficacia

Il presente decreto sarà trasmesso al competente organo di controllo per la registrazione, ed entra in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 20 luglio 2000

Il Ministro: Veronesi

Registrato alla Corte dei conti il 1o agosto 2000

Registro n. 2, foglio n. 92

Omesso: Protocollo

Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211

**"Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa  
all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione  
delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico"**

pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 184 del 9 agosto 2003 -  
Supplemento Ordinario n. 130

---

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 e 87 della Costituzione;

Vista la direttiva 2001/20/CE in materia di buona pratica clinica  
nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso  
umano;

Vista la legge 1° marzo 2002, n. 39, recante disposizioni per  
l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia  
alla Comunità europea ed in particolare l'allegato A e l'articolo 1,  
comma 5;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre  
2001, n. 439, recante regolamento di semplificazione delle  
procedure per la verifica ed il controllo di nuovi sistemi e  
protocolli terapeutici sperimentali;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri,  
adottata nella riunione del 12 marzo 2003;



Visto il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano;

Acquisito il parere delle competenti Commissioni della Camera dei deputati e del Senato della Repubblica;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 6 giugno 2003;

Sulla proposta del Ministro per le politiche comunitarie e del Ministro della salute, di concerto con i Ministri degli affari esteri, della giustizia, dell'economia e delle finanze e per gli affari regionali;

E m a n a  
il seguente decreto legislativo:

Art. 1.

*Ambito di applicazione*

1. Il presente decreto legislativo fissa disposizioni riguardanti lo svolgimento della sperimentazione clinica, inclusa la sperimentazione multicentrica effettuata a livello umano e relativa ai medicinali definiti nell'articolo 1, del decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, per quanto riguarda, in particolare l'applicazione delle norme di buona pratica clinica. Il presente decreto non si applica alla sperimentazione non interventistica o studio osservazionale.

2. La buona pratica clinica e' un insieme di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, che devono essere osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani. Il rispetto della buona pratica garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti e assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica stessa.

3. Con decreto del Ministro della salute, che traspone nell'ordinamento nazionale i principi di buona pratica clinica adottati dalla Commissione europea, sono stabilite le linee guida dettagliate conformi a tali principi.

4. Tutte le fasi della sperimentazione clinica, inclusi gli studi di biodisponibilità e bioequivalenza devono essere progettate, condotte e i loro esiti resi noti secondo i principi di buona pratica clinica.

5. E' fatto divieto di offrire, elargire o richiedere incentivi o benefici finanziari per la partecipazione dei soggetti alla sperimentazione clinica, ad eccezione delle eventuali indennità per il volontario sano. Ove il promotore della sperimentazione sia un soggetto pubblico, le indennità potranno essere concesse solo nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad essi assegnati.

6. I risultati delle sperimentazioni condotte in difformità alle norme di buona pratica clinica non sono presi in considerazione ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

## Art. 2.

### *Definizioni*

1. Ai fini del presente decreto legislativo si applicano le seguenti definizioni:

a) «sperimentazione clinica»; qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, solo in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea;

b) «sperimentazione clinica multicentrica»: la sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un

centro e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori; i centri in cui si effettua la sperimentazione possono essere ubicati solo in Italia, oppure anche in altri Stati dell'Unione europea e/o Paesi terzi;

c) «sperimentazione non interventistica (studio osservazionale)»: uno studio nel quale i medicinali sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

L'assegnazione del paziente a una determinata strategia terapeutica non è decisa in anticipo da un protocollo di sperimentazione, ma rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio. Ai pazienti non si applica nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio, e per l'analisi dei dati raccolti sono utilizzati metodi epidemiologici;

d) «medicinale sperimentale»: una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata;

e) «promotori della sperimentazione»: una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica;

f) «sperimentatore»: un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro. Se la sperimentazione è svolta da un gruppo di persone nello stesso centro, lo sperimentatore responsabile del gruppo è definito «sperimentatore principale»;

g) «dossier per lo sperimentatore»: la raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo;

h) «protocollo»: il documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti

statistici e l'organizzazione della sperimentazione, il termine «protocollo» comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso;

*i)* «soggetto»: la persona che partecipa a una sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in sperimentazione sia come controllo;

*l)* «consenso informato»: la decisione di un soggetto candidato ad essere incluso in una sperimentazione, scritta, datata e firmata, presa spontaneamente, dopo esaustiva informazione circa la natura, il significato, le conseguenze ed i rischi della sperimentazione e dopo aver ricevuto la relativa documentazione appropriata. La decisione è espressa da un soggetto capace di dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non è in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità, persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia. Se il soggetto non è in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto della normativa vigente;

*m)* «comitato etico»: un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato;

*n)* «ispezione»: svolgimento da parte del Ministero della salute e/o di autorità regolatorie di altri Stati di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorità giudicano pertinenti. L'ispezione può svolgersi presso il centro di sperimentazione, presso le strutture del promotore della sperimentazione e/o presso le strutture di organizzazioni di ricerca a contratto, oppure in altri luoghi ritenuti appropriati da tali Autorità;

*o)* «evento avverso»: qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in un

sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento;

p) «reazione avversa»: qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata;

q) «evento avverso serio o reazione avversa seria»: qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale, o che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;

r) «reazione avversa inattesa»: una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio a quelle riportate nel dossier per lo sperimentatore se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda delle caratteristiche del prodotto);

s) «centro collaboratore»: centro, ove non opera lo sperimentatore coordinatore, che partecipa ad una sperimentazione multicentrica;

t) «Autorità competente»:

1) il direttore generale o il responsabile legale, ai sensi delle vigenti disposizioni normative, delle strutture sanitarie pubbliche o delle strutture equiparate a quelle pubbliche, come individuate con decreto del Ministro della salute, ove si svolge la sperimentazione clinica;

2) Il Ministero della salute nei casi di cui:

a) al decreto del Ministro della salute previsto dal comma 5 dell'articolo 9;

b) ai medicinali elencati al comma 6 dell'articolo 9;

3) L'Istituto superiore di sanità, nei casi di farmaci di nuova istituzione di cui al decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n. 43.

### Art. 3.

#### *Tutela dei soggetti della sperimentazione clinica*

## 1. La sperimentazione clinica può essere intrapresa esclusivamente a condizione che:

- a) i rischi e gli inconvenienti prevedibili siano stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri. Una sperimentazione clinica può essere avviata nel singolo centro solo se il comitato etico e, ove previsto, le autorità competenti sono giunti alla conclusione che i benefici previsti, terapeutici e in materia di sanità pubblica, giustificano i rischi e può essere proseguita solo se il rispetto di tale requisito e' costantemente verificato;
- b) il soggetto che partecipa alla sperimentazione, o il suo rappresentante legale se il soggetto non e' in grado di fornire il consenso informato, abbia avuto la possibilità, in un colloquio preliminare con uno degli sperimentatori, di comprendere gli obiettivi, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione, le condizioni in cui sarà realizzata, e inoltre sia stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento;
- c) sia rispettato il diritto all'integrità fisica e mentale dei soggetti e alla riservatezza, come pure alla protezione dei dati che li riguardano secondo le modalità di cui alla legge 31 dicembre 1996, n. 675;
- d) il soggetto che partecipa alla sperimentazione o, qualora la persona non sia in grado di fornire il proprio consenso informato, il suo rappresentante legale, abbia dato il suo consenso dopo essere stato informato della natura, dell'importanza, della portata e dei rischi della sperimentazione clinica. Se l'interessato non e' in grado di scrivere, può in via eccezionale, fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia;
- e) il soggetto possa rinunciare a partecipare alla sperimentazione clinica in qualsiasi momento senza alcun pregiudizio, revocando il proprio consenso informato;
- f) il promotore della sperimentazione provvede alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e dei promotori della

sperimentazione;

g) il centro di sperimentazione indichi ai soggetti in sperimentazione, o ai loro rappresentanti legali, una persona di riferimento dalla quale sia possibile avere ulteriori informazioni.

2. Le cure mediche prestate ai soggetti e le decisioni di carattere clinico adottate nei loro confronti sono di competenza di un medico adeguatamente qualificato oppure, eventualmente, di un odontoiatra qualificato.

3. Con decreto del Ministro della salute di concerto con il Ministro delle attività produttive, sono stabiliti i requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche di cui al presente decreto legislativo. Nelle more dell'emanazione di detto decreto, il promotore della sperimentazione e' comunque tenuto agli obblighi di cui alla lettera f) del comma 1.

4. Nel caso in cui il promotore della sperimentazione sia soggetto pubblico, alle spese per l'assicurazione di cui al comma 1, lettera f), si fa fronte nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad essi assegnati.

#### Art. 4.

##### *Sperimentazione clinica sui minori*

1. In aggiunta a tutte le altre prescrizioni previste dal presente decreto, la sperimentazione clinica sui minori può essere intrapresa soltanto se esistono le seguenti condizioni:

- a) sia stato ottenuto il consenso informato dei genitori o dell'altro genitore in mancanza di uno di essi o del rappresentante legale nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia; il consenso deve comunque rispecchiare la volontà del minore e deve poter essere ritirato in qualsiasi momento senza che ciò comprometta il proseguimento dell'assistenza necessaria;
- b) il minore abbia ricevuto, da personale esperto nel trattare con minori, informazioni commisurate alla sua capacità di comprensione sulla sperimentazione, i rischi e i benefici;



- c) lo sperimentatore o lo sperimentatore principale tenga in considerazione la volontà esplicita del minore di rifiutare la partecipazione alla sperimentazione o di ritirarsene in qualsiasi momento, se il minore stesso è capace di formarsi un'opinione propria e di valutare le informazioni di cui alla lettera b);
- d) il gruppo di pazienti tragga dalla sperimentazione clinica qualche beneficio diretto e solo se la ricerca è essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare il loro consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca; inoltre, la ricerca deve riguardare direttamente uno stato clinico di cui soffre il minore o essere di natura tale da poter essere intrapresa solo su minori;
- e) siano state seguite e linee guida scientifiche pertinenti, adottate dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA);
- f) le sperimentazioni cliniche siano state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e ogni altro rischio prevedibile, in relazione alla malattia e allo stadio di sviluppo del minore; la soglia del rischio ed il grado di malessere devono essere definiti specificamente e continuamente monitorati;
- g) il protocollo sia stato approvato da un comitato etico con competenza anche pediatrica o che si sia preventivamente avvalso di una consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali in ambito pediatrico;
- h) l'interesse del paziente prevalga sempre sugli interessi della scienza e della società.

## **Art. 5.**

### ***Sperimentazione clinica su adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato***

1. Oltre ai requisiti di cui all'articolo 3, la partecipazione ad una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o non hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l'incapacità è possibile solo a condizione che:

- a) sia stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale; il consenso deve rappresentare la presunta volontà del



soggetto e può essere ritirato in qualsiasi momento senza pregiudizio per il soggetto stesso;

*b)* la persona abbia ricevuto informazioni adeguate alla sua capacità di comprendere la sperimentazione ed i relativi rischi e benefici;

*c)* lo sperimentatore, o lo sperimentatore principale ove appropriato, tenga conto del desiderio esplicito di un soggetto in sperimentazione in grado di formarsi un'opinione propria e di valutare tali informazioni, di rifiutare la partecipazione o di ritirarsi dalla sperimentazione clinica in qualsiasi momento;

*d)* non vengano dati incentivi o benefici finanziari ad eccezione delle indennità che, ove il promotore la sperimentazione sia un soggetto pubblico, potranno essere concesse solo nei limiti degli stanziamenti di bilancio ad esso assegnati;

*e)* la ricerca sia essenziale per convalidare dati ottenuti in sperimentazioni cliniche su persone in grado di dare un consenso informato o ottenuti con altri metodi di ricerca e riguardi direttamente uno stato clinico che ponga a rischio la vita o determini una condizione clinica debilitante di cui il soggetto soffre;

*f)* le sperimentazioni cliniche siano state concepite in modo da ridurre al minimo il dolore, il disagio, la paura e gli altri rischi prevedibili in relazione alla malattia e allo stadio di sviluppo; sia la soglia del rischio che il grado di malessere devono essere definiti specificamente ed essere continuamente monitorati;

*g)* il protocollo sia stato approvato da un comitato etico competente sia nel campo della malattia in questione, sia per quanto riguarda le caratteristiche proprie della popolazione di pazienti interessata, o previa consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali nell'ambito della malattia e della popolazione di pazienti interessata;

*h)* gli interessi dei pazienti prevalgano sempre su quelli della scienza e della società;

*i)* vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale da sperimentare rechi al paziente un beneficio superiore ai rischi o che non produca alcun rischio.

2. Nei casi di incapacità temporanea, all'atto della riacquisizione delle proprie capacità decisionali, al soggetto deve essere richiesto il consenso informato al proseguimento della sperimentazione.

## **LA NUOVA NORMATIVA SULL'AMMINISTRATORE DI SOSTEGNO**

La legge 9 gennaio 2004, n. 6, ha introdotto nel nostro ordinamento giuridico l'amministrazione di sostegno, rivolta a quanti *«per effetto di una infermità ovvero di una menomazione fisica o psichica»* si trovino *«nella impossibilità, anche parziale o temporanea, di provvedere ai propri interessi»*. Per tali persone (anziani malati non autosufficienti, soggetti con handicap, malati psichiatrici, etilisti, tossicodipendenti, malati terminali, ecc.) in buona sostanza il giudice tutelare nomina una persona – l'amministratore di sostegno – che ha cura della persona e del suo patrimonio.

Si tratta di una legge attesa da anni, che introduce - accanto all'interdizione e all'inabilitazione - delle significative novità in merito alla tutela dei più deboli; vediamole in dettaglio.

La richiesta di un amministratore di sostegno può essere avanzata dallo stesso soggetto beneficiario oppure dal coniuge, dalla persona stabilmente convivente, dai parenti entro il quarto grado, dagli affini entro il secondo grado, dal tutore, dal curatore o dal Pubblico ministero.

Particolare importante: i responsabili dei servizi sanitari e sociali direttamente impegnati nella cura e assistenza della persona, ove a conoscenza di fatti tali da rendere opportuna l'apertura del procedimento concernente l'amministrazione di sostegno, sono tenuti a presentare al giudice tutelare relativa istanza.

Il ricorso per l'istituzione dell'amministrazione di sostegno - che si presenta al giudice tutelare presso la Procura della Repubblica - deve indicare le generalità del beneficiario, la sua dimora abituale, le ragioni per cui si richiede la nomina

dell'amministratore di sostegno, il nominativo ed il domicilio - se conosciuti dal ricorrente - del coniuge, dei discendenti, degli ascendenti, dei fratelli e dei conviventi del beneficiario.

Il giudice tutelare deve sentire personalmente la persona cui il procedimento si riferisce recandosi, ove occorra, nel luogo in cui questa si trova e deve tener conto, compatibilmente con gli interessi e le esigenze di protezione della persona, dei bisogni e delle richieste di questa.

Assunte le necessarie informazioni e sentiti i soggetti coinvolti, il giudice tutelare dispone, anche d'ufficio, gli accertamenti di natura medica e tutti gli altri mezzi istruttori utili ai fini della decisione.

Il giudice tutelare provvede entro sessanta giorni dalla data di presentazione della richiesta alla nomina dell'amministratore di sostegno con decreto motivato immediatamente esecutivo.

Il decreto di nomina dell'amministratore di sostegno deve contenere l'indicazione, tra le altre cose, dell'oggetto dell'incarico e degli atti che l'amministratore di sostegno ha il potere di compiere in nome e per conto del beneficiario.

Se la durata dell'incarico è a tempo determinato, il giudice tutelare può prorogarlo con decreto motivato pronunciato anche d'ufficio prima della scadenza del termine.

Contro il decreto del giudice tutelare è ammesso reclamo alla corte d'appello e contro il decreto della corte d'appello può essere proposto ricorso per Cassazione.

La scelta dell'amministratore di sostegno avviene con esclusivo riguardo alla cura ed agli interessi della persona del beneficiario. Esso può essere designato dallo stesso interessato - in previsione della propria eventuale futura incapacità - mediante atto pubblico o scrittura privata autenticata.

In mancanza, ovvero in presenza di gravi motivi, il giudice tutelare può designare con decreto motivato un amministratore di sostegno diverso.

Nella scelta, il giudice tutelare preferisce, ove possibile, il coniuge (che non sia separato legalmente), la persona stabilmente convivente, il padre, la madre, il figlio o il fratello o la sorella, il parente entro il quarto grado ovvero il soggetto designato dal genitore superstite con testamento, atto pubblico o scrittura privata autenticata.

Nota importante: non possono ricoprire le funzioni di amministratore di sostegno gli operatori dei servizi pubblici o privati che hanno in cura o in carico il beneficiario.

Nello svolgimento dei suoi compiti l'amministratore di sostegno deve tener conto dei bisogni e delle aspirazioni del beneficiario. Il beneficiario, peraltro, conserva la capacità di agire per tutti gli atti che non richiedono la rappresentanza esclusiva o l'assistenza necessaria dell'amministratore di sostegno; in ogni caso può compiere gli atti necessari a soddisfare le esigenze della propria vita quotidiana.

L'amministratore di sostegno non è tenuto a continuare nello svolgimento dei suoi compiti oltre dieci anni, ad eccezione dei casi in cui tale incarico è rivestito dal coniuge, dalla persona stabilmente convivente, dagli ascendenti o dai discendenti.

Il giudice tutelare può convocare in qualunque momento l'amministratore di sostegno allo scopo di chiedere informazioni, chiarimenti e notizie sulla gestione dell'amministrazione di sostegno, e di dare istruzioni inerenti agli interessi morali e patrimoniali del beneficiario.

In conclusione ricordiamo che ai sensi dell'articolo 13 della legge 6/2004 sono esentati dalle spese di giustizia gli atti ed i provvedimenti relativi all'amministratore di sostegno, all'interdizione e all'inabilitazione.

## Allegato

### Estratti di normative di alcuni paesi Europei sulla rappresentanza

#### legale nella sperimentazione clinica

##### Belgio

Loi relative aux Expérimentations sur la Personne Humaine. Moniteur Belge, 7 May 2004. Chapitre

V, Art. 8.

Per il soggetto maggiorenne in stato di incapacità prolungata o dichiarato incapace, il consenso a partecipare a una sperimentazione è dato dal tutore.

Per il soggetto maggiorenne che non risponde alle disposizioni appena descritte il consenso a partecipare a una sperimentazione è dato da un rappresentante precedentemente designato dal soggetto con un mandato scritto, datato e firmato dalle due parti.

In mancanza di un tale mandato, il consenso a partecipare a una sperimentazione è dato dal coniuge convivente, dal partner convivente legale o di fatto.

In mancanza di tali persone il diritto di dare il consenso per partecipare a una sperimentazione è esercitato in ordine decrescente da un figlio maggiorenne, dal padre o dalla madre, da un fratello o sorella dell'interessato. In caso di conflitti tra fratelli o sorelle maggiorenni il consenso non può essere acquisito.

## Danimarca

Act on a Biomedical Research Ethics Committee System and the Processing of Biomedical Research Projects. Part 5. Informed consent. Biomedical research projects involving legally competent individuals. Biomedical research projects involving minors, individuals under personal guardianship and permanently legally incompetent adults

(punto 2)

(...)il comitato etico può dare la propria approvazione a iniziare e continuare un progetto di ricerca biomedica con soggetti adulti legalmente incompetenti se il consenso surrogato è stato ottenuto dal parente più prossimo e dal medico di medicina generale, o alternativamente dal "medical officer of health".

## Finlandia

Ministry of Social Affairs and Health. No. 488/1999 Medical Research Act (Section 7) Research involving persons not able to consent

Le persone non in grado di esprimere un consenso possono essere soggetti di ricerca (...) solo se il consenso informato scritto è stato dato dal familiare più prossimo o dalla persona più a stretto contatto con il soggetto o dal legale rappresentante dopo che abbiano ricevuto le informazioni (necessarie).

## Francia

Code de la santé publique. Chapitre II : Information de la personne qui se prête a une recherche

biomédicale et recueil de son consentement. Article L1122-2 (point II)

Se una ricerca biomedica (...) coinvolge una persona maggiorenne non in grado di esprimere il proprio consenso e non sia oggetto di una misura di protezione giuridica, l'autorizzazione è data dalla persona di fiducia prevista all'articolo L1111-6; in mancanza di questa persona il consenso è dato dalla famiglia o, in mancanza della famiglia da una persona che intrattiene con il soggetto un legame stretto e stabile. Tuttavia, se il comitato (etico) considera che la ricerca, per la gravosità e specificità degli interventi previsti, comporti un rischio serio per la vita privata o per l'integrità fisica del soggetto, l'autorizzazione dovrà essere data dal giudice tutelare.

L1111-6: ogni persona maggiorenne può designare una persona di fiducia che può essere un parente, una persona cara o il proprio medico curante, che sarà consultata nel caso la persona si trovi non in grado di esprimere la propria volontà e di ricevere le informazioni necessarie a questo scopo (...).

## Olanda

Regulations on medical research involving human subjects (Medical Research (Human Subjects)

Act. Section 6 (punto 1 lettera c)

E proibito condurre una sperimentazione clinica (...)se la persona ha almeno 12 anni e non é in grado di esprimere un consenso informato: senza il consenso dei genitori (se esercitano la patria potestà) o del rappresentante legale, oppure, (se il soggetto non é un minorenne) dal suo rappresentante legale o, se non esiste un rappresentante legale dalla persona autorizzata per iscritto dal soggetto ad agire per proprio conto o, se una persona simile non é disponibile, dal coniuge, dal partner registrato o da un'altra persona vicina al soggetto.

## Spagna

Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regu/an los ensayos clinicos con medicamentos.

Art. 7. Del consentimiento informado (punto 3 lettere b e d).

Se il soggetto che partecipa alla ricerca non e in grado di dare il proprio consenso o non é in condizioni di farlo, le decisioni andranno adottate tenendo in conto quanto é indicato in questo articolo.

Se il soggetto é un adulto che non ha le capacita per esprimere il consenso informato si dovrà ottenere il consenso informato del suo rappresentante legale dopo averlo informato dei possibili rischi, inconvenienti e benefici della sperimentazione. (...) Se il soggetto non e in grado di prendere decisioni a causa del suo stato fisico e psichico e non ha un rappresentante legale, il consenso sarà dato dalle persone a lui vicine per ragioni familiari o di fatto.



## Regno Unito

(Riferimento per la sperimentazione farmacologica)

The Medicines For Human Use (Clinical Trials)  
Regulations 2004

Regulation 2( 1). Conditions and Principles of Good  
Clinical Practice and for the Protection of Clinical  
Trial Subjects Part 1(punto 4):

Se un soggetto (a) è un adulto che a causa di una  
infermità fisica o mentale sia incapace di esprimere il  
consenso informato e (b) non ha dato né ha rifiutato  
il proprio consenso informato a partecipare alla  
sperimentazione clinica prima dell'insorgere  
dell'incapacità (Il consenso informato del  
rappresentante legale dovrà rappresentare la sua  
presunta volontà).

"Rappresentante legale" indica (in Inghilterra, Galles  
e Irlanda del Nord)

(i) una persona, diversa dalle persone coinvolte nella  
conduzione del trial che,

(aa) in virtù della sua relazione con il soggetto, può  
agire come rappresentante legale per gli obiettivi della  
sperimentazione e

(bb) è disponibile e disposta a farlo o,

(ii) se non esiste una persona simile un'altra persona  
non coinvolta nella conduzione della sperimentazione  
che sia

(aa) il medico maggiormente responsabile del  
trattamento dato al soggetto o

(bb) una persona nominata dal sanitario di riferimento (relevant health care provider);

un rischio serio per la vita privata o per l'integrità fisica del soggetto, l'autorizzazione dovrà essere data dal giudice tutelare.

L1111-6: ogni persona maggiorenne può designare una persona di fiducia che può essere un parente, una persona cara o il proprio medico curante, che sarà consultata nel caso la persona si trovi non in grado di esprimere la propria volontà e di ricevere le informazioni necessarie a questo scopo (...).

## Olanda

Regulations on medical research involving human subjects (Medical Research (Human Subjects)

Act. Section 6 (punto 1 lettera c)

E proibito condurre una sperimentazione clinica (...)

se la persona ha almeno 12 anni e non è in grado di esprimere un consenso informato: senza il consenso dei genitori (se esercitano la patria potestà) o del rappresentante legale, oppure, (se il soggetto non è un minorenne) dal suo rappresentante legale o, se non esiste un rappresentante legale dalla persona autorizzata per iscritto dal soggetto ad agire per proprio conto o, se una persona simile non è disponibile, dal coniuge, dal partner registrato o da un'altra persona vicina al soggetto.

## Spagna

Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regu/an los ensayos clinicos con medicamentos.

Art. 7. Del consentimiento informado (punto 3 lettere b e d).

Se il soggetto che partecipa alla ricerca non e in grado di dare il proprio consenso o non é in condizioni di farlo, le decisioni andranno adottate tenendo in conto quanto é indicato in questo articolo.

Se il soggetto é un adulto che non ha le capacita per esprimere il consenso informato si dovrà ottenere il consenso informato del suo rappresentante legale dopo averlo informato dei possibili rischi, inconvenienti e benefici della sperimentazione. (...) Se il soggetto non e in grado di prendere decisioni a causa del suo stato fisico e psichico e non ha un rappresentante legale, il consenso sarà dato dalle persone a lui vicine per ragioni familiari o di fatto.

## Regno Unito

(Riferimento per la sperimentazione farmacologica)

The Medicines For Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004

Regulation 2( 1). Conditions and Principles of Good Clinical Practice and for the Protection of

Clinical Trial Subjects Part 1(punto 4):

Se un soggetto (a) è un adulto che a causa di una infermità fisica o mentale sia incapace di esprimere il consenso informato e (b) non ha dato né ha rifiutato il proprio consenso informato a partecipare alla sperimentazione clinica prima dell'insorgere dell'incapacità (Il consenso informato del rappresentante legale dovrà rappresentare la sua presunta volontà).

"Rappresentante legale" indica (in Inghilterra, Galles e Irlanda del Nord) (i) una persona, diversa dalle persone coinvolte nella conduzione del trial che, (aa) in virtù della sua relazione con il soggetto, può agire come rappresentante legale per gli obiettivi della sperimentazione e (bb) è disponibile e disposta a farlo o, (ii) se non esiste una persona simile un'altra persona non coinvolta nella conduzione della sperimentazione che sia (aa) il medico maggiormente responsabile del trattamento dato al soggetto o (bb) una persona nominata dal sanitario di riferimento (relevant health care provider);

## **Comunicato del 28/12/2006 AIFA**

### **IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DEI DISTURBI PSICOTICI NEI PAZIENTI**

#### **AFFETTI DA DEMENZA – AGGIORNAMENTO.**

La Commissione Consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'A.I.F.A., ha ritenuto necessaria la definizione di un programma di Farmacovigilanza Attiva, relativo agli antipsicotici di prima e di seconda generazione nella terapia dei disturbi psicotici e comportamentali in pazienti affetti da demenza. Le modalità operative di tale progetto sono state riportate nel comunicato dell'AIFA del 21 luglio 2005.

Il presente Comunicato, che deriva dalla discussione della CTS del 9-10 maggio 2006, fa seguito al precedente ed ha lo scopo di fornire ulteriori aggiornamenti ed integrazioni in merito all'utilizzo dei farmaci antipsicotici (ATC N05A), nei pazienti affetti da demenza.

Il comunicato dell'AIFA del 21 luglio 2005 va letto alla luce di quanto disposto dall'attuale normativa<sup>1</sup> che prevede che:

- *“In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata...omissis....qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale”.*

Il medico prescrittore, quindi, dovrà acquisire il consenso informato dal paziente, secondo le norme vigenti, previa informazione, puntuale ed esaustiva, sui farmaci e il rischio di reazioni avverse.

- La prescrizione dei farmaci antipsicotici nella demenza dovrà essere effettuata attraverso i centri specialistici autorizzati,

identificati dalle regioni, con la procedura di rimborsabilità, da parte del SSN, in regime di distribuzione diretta.

1 Art. 3, comma 2 della Legge 8 aprile 1998, n. 94: "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria". pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 86 del 14 aprile 1998.

Roma, 28/12/2006

Le aziende sanitarie dovranno adottare il modello unico di scheda (in allegato) per la prescrizione di inizio trattamento e una serie di schede di monitoraggio (in allegato) per ogni paziente con diagnosi di demenza e in trattamento con antipsicotici. Tale modulistica supera e sostituisce ogni altra in uso.

Le visite di monitoraggio devono avere cadenza bimestrale pertanto la dispensazione degli antipsicotici non deve superare i 60 giorni di terapia.

- Le schede dovranno essere trasmesse al Servizio Farmaceutico della ASL o alla Farmacia dell'azienda ospedaliera e dovranno essere custodite per eventuali approfondimenti e controlli. Poiché si ritengono di rilevante interesse i motivi dell'eventuale sospensione del trattamento, da indicare nella scheda di monitoraggio, si chiede la massima collaborazione ai medici e ai farmacisti perché forniscano un'esauriente informazione.

- In ogni caso, qualora insorgano reazioni avverse in relazione all'uso di questi farmaci, esse vanno segnalate con il modulo e le procedure del Servizio Nazionale di Farmacovigilanza.

Si riporta di seguito il percorso clinico per i medici che operano nell'ambito dei Centri Specialistici, che consente la prescrizione degli antipsicotici nella demenza.

1. Valutare attentamente il disturbo da trattare. Nei malati di demenza, infatti, non tutti i disturbi del comportamento richiedono un trattamento con antipsicotici. Tale trattamento deve essere, infatti, riservato al controllo dei disturbi comportamentali gravi che non abbiano risposto all'intervento non farmacologico (modifiche ambientali, counseling, ecc.)

2. Iniziare la terapia con una dose bassa e raggiungere gradualmente il dosaggio clinicamente efficace.

3. Se il trattamento è inefficace, sospendere gradualmente il farmaco e prendere eventualmente in considerazione un diverso composto.
4. Se il trattamento è efficace, continuare a trattare e monitorare il soggetto per un periodo di 1/3 mesi e poi, una volta che il soggetto sia asintomatico, tentare di sospendere gradualmente il farmaco. Gli alti tassi di risposta al placebo in tutte le sperimentazioni effettuate (mediamente attorno al 40%) ci ricordano infatti che siamo in presenza di sintomi per loro natura fluttuanti nel tempo e che tendono a risolversi spontaneamente nel breve periodo.
5. Evitare di somministrare due o più antipsicotici contemporaneamente. Questa pratica che dovrebbe essere eccezionale è in realtà troppo diffusa: da stime nazionali a circa il 2% dei dementi nella popolazione generale e a circa il 14% di quelli istituzionalizzati vengono somministrati due o più antipsicotici contemporaneamente.
6. Evitare l'uso concomitante di antipsicotici e benzodiazepine. Una percentuale variabile tra l'1 e il 5% dei dementi nella popolazione generale e circa il 17% di quelli istituzionalizzati vengono trattati con antipsicotici e ansiolitici/ipnotici contemporaneamente. A più del 4% dei dementi in istituzione vengono somministrati contemporaneamente tre o più tra antipsicotici e ansiolitici ipnotici. Anche questa associazione andrebbe fortemente limitata, soprattutto alla luce della dichiarazione dell'EMA che riporta l'uso concomitante di benzodiazepine e olanzapina tra i fattori predisponenti associati all'aumento di mortalità.
7. Monitorare attentamente sicurezza ed efficacia dei antipsicotici e segnalare tempestivamente tutti gli effetti indesiderati.
8. Somministrare con estrema cautela gli antipsicotici a soggetti con fattori di rischio cardiovascolare dopo attenta valutazione dello stato clinico e con rivalutazione dei parametri vitali (e in particolare della pressione in clinico e in ortostatismo) a distanza di una settimana dall'inizio della terapia.

IL DIRETTORE GENERALE Dott. Nello Martini.



## Bibliografia

1. *Alzheimer, A. About a peculiar disease of the cerebral cortex.*(1907, Translated by L. Jarvik and H. Greenson). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1987;1(1):3-8.
2. *Aspetti metodologici e normativi dei trial clinici per i sintomi comportamentali e psicologici in corso di demenza.* Giovanni Diana. *ANN Ist Super Sanità* 2003;39(2):267-274.
3. *Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. Am J Psychiatry* 2000;157(5):708-14.
4. *Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. Jama* 2002;288(12):1475-83.
5. *Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, Del Castillo-Castaneda C, Sano M, Marder K, et al. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry* 1997;54(3):257-63.
6. *Tariot PN, Mack JL, Patterson MB, Edland SD, Weiner MF, Fillenbaum G, et al. The Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium*



- to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Am J Psychiatry 1995;152(9):1349-57.*
7. *Wragg RE, Jeste DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1989;146(5):577-87.*
  8. *Rapporto Mondiale Alzheimer 2010 L'impatto economico globale della demenza. Prof Anders Wimo, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden- Prof Martin Prince, Institute of Psychiatry, King's College London, UK.*
  9. *Rapporto sulla Non Autosufficienza - luglio 2010 Ministero della Sanità.*
  10. *I COSTI SOCIALI ED ECONOMICI DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER: COSA È CAMBIATO? Roma, 20 marzo 2007 - rapporto CENSIS.*
  11. *PROGETTO CRONOS - PROTOCOLLO DI MONITORAGGIO DEI PIANI DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER. Supplemento ordinario alla G. U. n° 204 del 1° settembre 2000 - Serie Generale*
  12. *Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento per la Malattia di Alzheimer. D.M. del 20/07/2000, S.O. alla G.U. n° 204 del 01/09/2000.*
  13. *D.M. del 14/03/2001, G.U. n° 86 del 12/04/2001 Supplemento ordinario alla G. U. n° 204 del 1° settembre 2000 - Serie Generale.*
  14. *AIFA del 21 luglio 2005 e del 28 dicembre 2006.*
  15. *Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A*

*collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.*

16. Cummings JL, Zhong K. Treatments for behavioural disorders in neurodegenerative diseases: drug development strategies. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:64-74.
17. Cohen-Mansfield J, Billig N. Agitated behaviors in the elderly. 1. A conceptual review. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:711-21. Review.
18. Laughren T. A regulatory perspective on psychiatric syndromes in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001 ;9:340-5.
19. Jeste DV, Finkel SI. Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias. Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8:29-34.
20. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:191-210.
21. Carson S, McDonagh MS, Peterson K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:354-61.
22. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for

- dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA 2005;294: 1934-43.*
23. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 2004;329:75-9.
24. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002852.
25. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1):CD003476.
26. Schneider LS, Tariot PN, Dagnan KS et al. CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525-38.
27. FDA Public Health Advisory: Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioural disturbances (2005). Available at [www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm). Accessed Jan 2007.
28. Woeltorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2004;170: 1395.
29. Woeltorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002;167: 1269-70.

30. Gill SS, Rochon PA, Hemnann N et al. *Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. BMJ* 2005;330:445.
31. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J et al. *Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Engl J Med* 2005;353:2335-41.
32. Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL et al. *Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. Arch Intern Med* 2005; 165:696-701.
33. American Psychiatric Association. *Guidelines for assessing the decision-making capacities of potential research subject with cognitive impairment. Am J Psychiatry* 1998; 155: 1649-50.
34. American Psychiatric Association. *Guidelines for assessing the decision-making capacities of potential research subjects with cognitive impairment. Am J Psychiatry* 1998;155:1649-50.
35. Istituto Superiore di Sanità. *Il consenso informato al trattamento dei soggetti affetti da demenza: aspetti etici, deontologici e giuridici. A cura di Carlo Petrini 2008, iv, 45 p. Rapporti ISTISAN 08/3.*

*Lo studio è stato finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) all'interno del programma per la ricerca indipendente sui farmaci n. FARM68SY5C".*